

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038869**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.10.29

(21) Номер заявки
201690650

(22) Дата подачи заявки
2014.10.15

(51) Int. Cl. **C07D 413/10** (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ГИДРОХЛОРИДА N-((4,6-ДИМЕТИЛ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОПИРИДИН-3-ИЛ)МЕТИЛ)-5-(ЭТИЛ(ТЕТРАГИДРО-2Н-ПИРАН-4-ИЛ)АМИНО)-4-МЕТИЛ-4'-(МОРФОЛИНОМЕТИЛ)-[1,1'-БИФЕНИЛ]-3-КАРБОКСАМИДА, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ НА ИХ ОСНОВЕ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **61/891,786**

(32) **2013.10.16**

(33) **US**

(43) **2016.10.31**

(86) **PCT/US2014/060724**

(87) **WO 2015/057859 2015.04.23**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЭПИЗИМ, ИНК. (US); ЭЙСАЙ Ар
ЭНД Ди МЕНЕДЖМЕНТ КО., ЛТД.
(JP)**

(72) Изобретатель:
**Кунц Кевин У., Чой Хёнг-вук, Матье
Стивен, Сандерс Кристен, Чанда
Арани (US)**

(74) Представитель:
Назина Е.Е., Медведев В.Н. (RU)

(56) **US-A1-20120264734
US-A1-20130040906**

(57) В изобретении обеспечены новые твердые формы гидрохлорида N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамиды и связанные с ним композиции и способы.

B1**038869****038869****B1**

Родственные заявки

Настоящая заявка заявляет приоритет и преимущество перед предварительной заявкой США № 61/891786, поданной 16 октября 2013 года, содержание которой включено во всей полноте посредством ссылки.

Область техники

Изобретение относится к твердым кристаллическим формам гидрохлорида N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида и связанным с ним композициям и способам.

Уровень техники изобретения

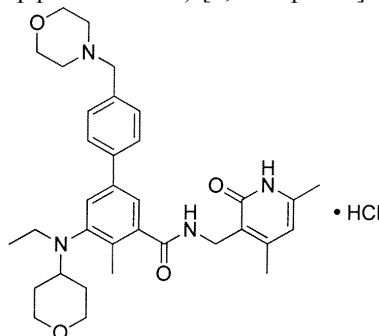
В 2013 году насчитывалось более 1,6 миллиона людей с диагнозом онкологическое заболевание. Например, одним из наиболее распространенных видов онкологического заболевания у женщин является онкологическое заболевание молочной железы, и это заболевание приводит к наибольшим уровням смертности от онкологических заболеваний, поражающих женщин. На данный момент лечение онкологического заболевания молочной железы ограничивается полной или частичной ампутацией молочной железы, радиотерапией или химиотерапией. Более чем 232340 случаев онкологического заболевания в 2013 году будут онкологическим заболеванием молочной железы, что приведет приблизительно к 40030 смертей. См., Siegel et al., CA: Cancer J. Clin. 2013; 63:11-30.

Количество смертей от онкологического заболевания, вызванного онкологическими заболеваниями крови, включая лейкемии, миеломы и лимфомы. В 2013 году почти 80000 случаев онкологических заболеваний будут лимфомами, что приведет приблизительно к 20000 смертей.

Радиотерапия, химиотерапия и хирургическое вмешательство являются основными способами лечения онкологического заболевания. В то же время эти методы лечения являются наиболее успешными, только когда онкологическое заболевание обнаружено на ранней стадии. Когда онкологическое заболевание достигает инвазивных/метастатических стадий, линии вторгающихся клеток или метастатических клеток могут избежать обнаружения, приводя таким образом к рецидивам, для которых требуется применение высокотоксичных видов лечения. Исходя из этого и раковые клетки, и незатронутые клетки пациента подвергаются воздействию токсической терапии, что приводит, кроме прочих осложнений, к ослаблению иммунной системы. Таким образом, в уровне техники остается потребность в новых способах лечения онкологического заболевания, такого как онкологическое заболевание молочной железы или лимфома.

Краткое содержание изобретения

Исходя из этого в данном документе обеспечены новые твердые формы (например, кристаллические формы) гидрохлорида N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида



Один вариант осуществления по настоящему изобретению посвящен полиморфу С гидрохлорида N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида. В одном варианте осуществления полиморф С практически свободен от примесей, что означает, что в образце полиморфа С нет значимого количества примесей.

В другом варианте осуществления полиморф С является кристаллическим твердым веществом, практически свободным от аморфного N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида (или любой из его аморфных моно- или мульти-НCl форм). Специалисту в данной области понятно, что твердый образец полиморфа С может также включать полиморф А, полиморф В и/или аморфный N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид (или любую из его аморфных моно- или мульти-НCl форм).

Полиморф С гидрохлорида N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида может быть охарактеризован в соответствии с его порошковой рентгеновской дифрактограммой. Соответственно, в

одном варианте осуществления полиморф С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с характерными пиками, выраженными в градусах 2-тета ($\pm 0,2$), при 17,53, 18,66, 21,14, 22,22, 23,46, 27,72 и 30,30.

В одном варианте осуществления полиморф С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиками в значениях 2-тета, практически соответствующим изображенным на фиг. 3. В другом варианте осуществления полиморф С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с пиками в значениях 2-тета, практически в соответствии с табл. 3. Полиморф С также может быть охарактеризован в соответствии с его термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии. В одном варианте осуществления полиморф С характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, демонстрирующей основную эндотерму, выраженную в единицах $^{\circ}\text{C}$, при температуре $228 \pm 5^{\circ}\text{C}$. В другом варианте осуществления полиморф С характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, практически соответствующей наиболее низкому участку, показанному на фиг. 4 (т.е. участку "Полиморф С").

Другой аспект настоящего изобретения относится к получению полиморфа С с применением способа, включающего в себя комбинирование N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамиды с соляной кислотой.

Другой аспект настоящего изобретения относится к получению обеспеченного в данном документе способа рекристаллизации полиморфа С, который включает в себя следующие стадии: (а) растворение полиморфа С в первом растворителе для получения первого раствора и (б) добавление второго растворителя к первому раствору, благодаря чему указанный полиморф является перекристаллизованным.

В еще одном аспекте, обеспеченном в данном документе, представлена фармацевтическая композиция, включающий в себя полиморф С и необязательно фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит полиморф С и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Также в данном документе обеспечивается способ лечения EZH2-опосредованного онкологического заболевания, включающий в себя введение нуждающемуся в том субъекту терапевтически эффективного количества полиморфа С или его фармацевтической композиции. Ряд EZH2-опосредованных онкологических заболеваний можно лечить полиморфом С, включая неходжкинскую лимфому, В-клеточную лимфому, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому или твердые опухоли, включая онкологическое заболевание молочной железы.

Другим аспектом, обеспеченным в данном документе, является способ ингибирования гистонметилтрансферазной активности EZH2 у нуждающегося в том субъекта, включающий в себя введение субъекту эффективного количества полиморфа С или его фармацевтической композиции.

Еще одним аспектом, обеспеченным в данном документе, является способ ингибирования гистонметилтрансферазной активности EZH2 *in vitro*, включающий в себя введение полиморфа С или его фармацевтической композиции.

Также в данном документе обеспечивается применение полиморфа С или его фармацевтической композиции для получения лекарственного препарата для лечения EZH2-опосредованных видов онкологического заболевания у нуждающегося в том субъекта.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является способ лечения или предотвращения EZH2-опосредованного расстройства. Способ включает в себя введение нуждающемуся в том субъекту терапевтически эффективного количества одного или нескольких полиморфов, раскрытых в данном документе. EZH2-опосредованное расстройство является заболеванием, расстройством или состоянием, которое связано, по крайней мере частично, с активностью EZH2. В одном варианте осуществления EZH2-опосредованное расстройство относится к увеличению активности EZH2. В одном варианте осуществления увеличенная активность EZH2 вызвана мутацией в SET-домене EZH2. В одном варианте осуществления мутация происходит на Y641, A677 или A687 или их комбинации. В одном варианте осуществления мутация EZH2 увеличивает триметилирование Lys27 гистона H3 (H3-K27). В одном варианте осуществления EZH2-опосредованное расстройство представляет собой онкологическое заболевание. EZH2-опосредованное онкологическое заболевание может быть лимфомой, лейкемией или меланомой, например, диффузной В-крупноклеточной лимфомой (DLBCL), неходжкинской лимфомой (NHL), фолликулярной лимфомой, хроническим миелогенным лейкозом (CMML), острым миелолейкозом, острой лимфоцитарной лейкемией, лейкемией смешанного происхождения или миелодиспластическим синдромом (MDS). В одном варианте осуществления EZH2-опосредованное онкологическое заболевание может быть злокачественной рабдоидной опухолью или INI1-дефицитной опухолью. Гистологический диагноз злокачественной рабдоидной опухоли зависит от распознавания характерных рабдоидных клеток (крупных клеток с внецентренно расположенным ядром и обильной эозинофильной цитоплазмой) и иммуногистохимического исследования с антителами к виментину, кератину, цитokerатину и эпителиальному антигену мембраны. В большинстве злокачественных рабдоидных опухолей ген SMARCB1/INI1, расположенный в сегменте хромосомы 22q11.2, является инактивированным вследствие делеций и/или мутаций. В одном варианте осуществления злокачественные рабдоидные опухоли могут быть INI1-дефицитной

опухолью.

Если не указано иное, каждое описание способа лечения включает в себя применение полиморфов для обеспечения такого лечения или профилактики, как описано в спецификации, так же как и применения полиморфов для получения лекарственного препарата или предотвращения такого патологического состояния. Лечение включает лечение человека или нечеловекоподобных животных, включая грызунов и другие модели болезни.

Дополнительно полиморфы или описанные в данном документе способы могут применяться для исследования (например, для изучения эпигенетических ферментов) или для других, отличных от терапевтических целей.

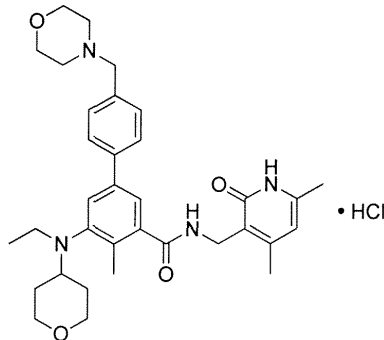
Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 изображена характерная порошковая рентгеновская дифрактограмма полиморфа А;
на фиг. 2 - характерная порошковая рентгеновская дифрактограмма полиморфа В;
на фиг. 3 - характерная порошковая рентгеновская дифрактограмма полиморфа С;
на фиг. 4 - данные дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) для полиморфов А, В и С;
на фиг. 5 - данные динамической сорбции паров (DVS) для полиморфа С;
на фиг. 6 - данные DVS для полиморфа А;
на фиг. 7 - данные DSC для полиморфа А.

Подробное описание изобретения

Твердая форма (например, кристаллическое состояние) соединения может быть важной, когда соединение применяют в фармацевтических целях. По сравнению с аморфным твердым веществом физические свойства твердого вещества кристаллического соединения могут меняться от одной твердой формы к другой, что может отразиться на его пригодности для фармацевтического применения. К тому же различные твердые формы кристаллического соединения могут включать в себя различные типы и/или различные количества примесей. Различные твердые формы соединения также могут иметь различную химическую стабильность при воздействии нагревания, света и/или влажности (например, атмосферной влажности) в течение периода времени, либо различных скоростей растворения. Остается потребность в твердых кристаллических формах N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида, которые не являются гигроскопичными и которые проявляют улучшенную химическую стабильность при применении в лекарственных субстанциях и разработке лекарственных продуктов.

В данном документе обеспечены новые кристаллические формы гидрохлорида N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида:

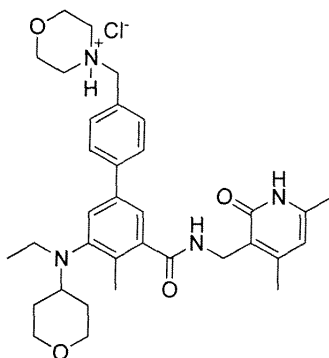


В данном документе описаны полиморфные формы А, В и С гидрохлорида N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида (также соответственно называемые в данном документе "полиморф А", "полиморф В" и "полиморф С").

При использовании в данном документе "соединение I" относится к N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамиду. Гидрохлорид (т.е. гидрохлоридная соль) соединения I может применяться для ингибирования гистон-метилтрансферазной активности EZH2, как у субъекта, так и in vitro. Гидрохлорид соединения I может также применяться для лечения EZH2-опосредованных видов онкологического заболевания у нуждающегося в том субъекта.

Соединение I можно протонировать на одном или нескольких его основных участках, таких как морфолин, дизамещенный анилин и/или фрагменты пиридона.

Соединение можно протонировать на любом основном участке. Не ограничиваясь следующим, считают, что соединение I является протонированным на азоте морфолиновой замещающей группы, что обеспечивает гидрохлорид соединения I, обладающий следующей структурой:



Если существует какое-либо несоответствие в отношении идентичности полиморфа С как между (i) вышеприведенной структурой и (ii) соединением, идентифицированным по данным фиг. 3, 5 и самым низким участком, изображенным на фиг. 4, последнее (т.е. фигуры (ii)) будет контролем.

Описанный в предыдущем абзаце моногидрохлорид может быть назван как "хлорид 4-((3'-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)карбамоил)-5'-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)морфолин-4-иума." Моногидрохлоридная соль N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамиды может быть получена в высококристаллической форме, которая является полезной при получении фармацевтических составов и улучшит общую обработку, манипулирование и хранение лекарственного соединения. В предпочтительном варианте осуществления кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения I находится в форме, называемой "полиморф С". Как описано в данном документе, полиморф С проявляет физические свойства, которые можно использовать для получения новых фармацевтических свойств и которые можно применить в лекарственных субстанциях и разработке лекарственных продуктов.

Способность вещества существовать в более чем одной кристаллической форме обозначается как полиморфизм; различные кристаллические формы определенного вещества называются "полиморфами" друг друга. Обычно полиморфизм зависит от способности молекулы вещества (либо его соли или гидрата) изменять свою конфигурацию или образовывать различные межмолекулярные и внутримолекулярные взаимодействия (например, различные конфигурации водородных связей), что отражается в различных расположениях атомов в кристаллических решетках различных полиморфов. В противоположность этому общая внешняя форма вещества известна как "морфология", которая относится к внешней форме кристалла и присутствующих граней, без ссылки на внутреннюю структуру. Отдельный кристаллический полиморф может проявлять различную морфологию, основанную на различных условиях, таких как, например, скорость роста, перемешивание и наличие примесей.

Различные полиморфы вещества могут обладать различными энергиями кристаллической решетки и, таким образом, в твердом состоянии они могут демонстрировать различные физические свойства, такие как форма, плотность, температура плавления, цвет, стабильность, растворимость, скорость растворения и т.д., что в свой черед может влиять на стабильность, скорость растворения и/или биодоступность данного полиморфа и его целесообразность для применения в качестве лекарственного препарата и в фармацевтических композициях. Полиморф С имеет ряд преимуществ по физическим свойствам перед его свободной основной формой, так же как и перед другими солями свободного основания. Конкретно полиморф С имеет низкую гигроскопичность по сравнению с другими формами солей соединения I. Более конкретно полиморф С имеет низкую гигроскопичность по сравнению с полиморфом А (т.е. другой полиморфной формой гидрохлорида N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамиды) (см., например, фиг. 5 и 6). Для совместимости с лекарственным составом (например, таблетированием) обычно необходимо, чтобы полиморфная форма активного фармацевтического ингредиента (API) соединения была минимально гигроскопичной. Лекарственные формы с высокой гигроскопичностью могут также быть нестабильными, поскольку скорость растворения лекарственной формы (и другие физико-химические свойства) может меняться, т.к. она хранится в условиях с переменной влажностью. Также гигроскопичность может влиять на крупномасштабную обработку и производство соединения, т.к. может быть сложно определить истинный вес гигроскопически активного средства при получении фармацевтической композиции, включающей в себя это средство. Например, в крупномасштабном таблетировании или приготовлении других фармацевтических составов высокигроскопические соединения могут приводить к производственному несоответствию в партии, создающему клинические сложности и/или сложности в прописывании. Полиморф С имеет низкую гигроскопичность по сравнению с другими формами соли соединения I. Исходя из этого, его можно хранить в течение существенных периодов или условий (например, условий относительной влажности) и не страдать от вредных изменений состава. В конкретных вариантах осуществления полиморф С может быть идентифицирован на основании харак-

терных пиков в дифракционном рентгеновском порошковом анализе. Порошковая рентгеновская дифрактограмма, также называемая диаграммой XRPD, является научной техникой, использующей рассеивание рентгеновских лучей атомами кристалла с получением дифракционной диаграммы, которая содержит информацию о структуре кристалла. В конкретных вариантах осуществления полиморф С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей от двух (2) до семи (7) характерных пиков, выраженных в градусах 2-тета, при 17,53, 18,66, 21,14, 22,22, 23,46, 27,72 и 30,30. Специалист в данной области понимает, что некоторые вариации связаны с измерениями 2-тета. Обычно значения 2-тета могут варьировать от $\pm 0,1$ до $\pm 0,2$. Эта незначительная вариативность может быть вызвана, например, приготовлением образца и другими экспериментальными факторами. Специалист в данной области понимает, что такая вариативность в значениях является наибольшей с низкими значениями 2-тета и наименьшей при высоких значениях 2-тета. Специалист в данной области понимает, что различные инструменты могут обеспечить практически одинаковую диаграмму XRPD, даже несмотря на то, что значения 2-тета несколько отличаются. Более того, специалист в данной области понимает, что одинаковые инструменты могут обеспечить практически одинаковую диаграмму XRPD для одинаковых или различных образцов даже несмотря на то, что XRPD соответственно собранных диаграмм XRPD незначительно варьируют в значениях 2-тета.

Специалист в данной области также понимает, что диаграммы XRPD одного образца (полученные на одном или различных приборах) могут выдавать вариации в пиковой интенсивности при разных значениях 2-тета. Специалист в данной области также понимает, что диаграммы XRPD различных образцов одного полиморфа (полученные на одном или различных приборах) могут также выдавать вариации в интенсивности пиков при разных значениях 2-тета. Диаграммы XRPD могут быть практически одинаковыми диаграммами, даже несмотря на то, что они могут иметь соответствующие сигналы 2-тета, которые отличаются по своим пиковым интенсивностям.

В одном варианте осуществления полиморф С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей два или более характерных пика, выраженных в градусах 2-тета($\pm 0,2$), при 17,53, 18,66, 21,14, 22,22, 23,46, 27,72 и 30,30. В другом варианте осуществления полиморф С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей три или несколько характерных пика, выраженных в градусах 2-тета($\pm 0,2$), при 17,53, 18,66, 21,14, 22,22, 23,46, 27,72 и 30,30. В другом варианте осуществления полиморф С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей четыре или более характерных пика, выраженных в градусах 2-тета($\pm 0,2$), при 17,53, 18,66, 21,14, 22,22, 23,46, 27,72 и 30,30. В другом варианте осуществления полиморф С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей характерные пики, выраженные в градусах 2-тета($\pm 0,2$), при 17,53, 21,14, 23,46 и 27,72.

В конкретном варианте осуществления полиморф С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей по меньшей мере восемь характерных пиков, выраженных в градусах 2-тета($\pm 0,2$), выбранных из группы, состоящей из 10,08, 10,94, 16,58, 17,12, 17,53, 18,34, 18,66, 20,50, 21,14, 21,92, 22,22, 23,46, 26,22, 26,60, 27,72 и 30,30. В другом конкретном варианте осуществления полиморф С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей по меньшей мере девять характерных пиков, выраженных в градусах 2-тета($\pm 0,2$), выбранных из группы, состоящей из 10,08, 10,94, 16,58, 17,12, 17,53, 18,34, 18,66, 20,50, 21,14, 21,92, 22,22, 23,46, 26,22, 26,60, 27,72 и 30,30.

В одном варианте осуществления полиморф С характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей характерные пики, выраженные в градусах 2-тета($\pm 0,2$), при 27,72.

Фармацевтические композиции, содержащие полиморф С, могут быть идентифицированы сравнением порошковых рентгеновских дифрактограмм композиций с порошковой рентгеновской дифрактограммой полиморфа С. Будет учтено, что содержащие полиморф С фармацевтические композиции могут представлять неидентичные порошковые рентгеновские дифрактограммы, которые являются практически одинаковыми по сравнению с фиг. 3. Наблюдаемые незначительные различия в диаграммах XRPD могут быть приписаны вышеупомянутым факторам, включая наличие других примесей в образце.

В других вариантах осуществления по настоящему изобретению полиморф С является идентифицируемым на основании характерного пика, наблюдаемого в термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии. Дифференциальная сканирующая калориметрия или DSC является термоаналитической техникой, в которой различие в количестве тепла, требуемого для увеличения температуры образца и эталонного образца, измеряют как функцию температуры. В одном варианте осуществления полиморф С характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, демонстрирующей характерный пик, выраженный в единицах $^{\circ}\text{C}$ с температурой начала фазового превращения приблизительно $230 \pm 5^{\circ}\text{C}$. В другом варианте осуществления полиморф С характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, демонстрирующей характерную основную эндотерму, выраженную в единицах $^{\circ}\text{C}$, при температуре приблизительно $228 \pm 5^{\circ}\text{C}$. В еще одном варианте осуществления полиморф С характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии практически в соответствии с фиг. 4. В еще одном варианте осуществления по настоящему изобретению в данном документе обеспечен полиморф С, охарактеризованный как твердая форма гидрохлорида $\text{N}-((4,6\text{-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил})\text{метил})\text{-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-$

ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида, где твердая форма подвергается увеличению веса по меньшей мере на 1,5% посредством увеличения относительной влажности от 5,0% до 95,0%. В другом варианте осуществления полиморф С характеризуется как имеющий параметр динамической сорбции паров, который практически соответствует фиг. 5.

В конкретных вариантах осуществления образец полиморфа С может содержать примеси. Неограничивающие примеры примесей включают другие полиморфные формы или остаточные органические или неорганические молекулы, такие как сопутствующие примеси (например, промежуточные соединения, использованные для получения полиморфа С или их фрагменты), растворители, вода или соли. В одном варианте осуществления образец полиморфа С практически свободен от примесей, что означает, что значимое количество примесей не присутствует. В другом варианте осуществления образец полиморфа С содержит менее чем 10 вес.% на вес (вес./вес.) общего содержания примесей. В другом варианте осуществления образец полиморфа С содержит менее чем 5% вес./вес. общего содержания примесей. В другом варианте осуществления образец полиморфа С содержит менее чем 2% вес./вес. общего содержания примесей. В другом варианте осуществления образец полиморфа С содержит менее чем 1% вес./вес. общего содержания примесей. В еще другом варианте осуществления образец полиморфа С содержит менее чем 0,1% вес./вес. общего содержания примесей.

В конкретных вариантах осуществления образец полиморфа С представляет собой кристаллическое твердое вещество, практически свободное от аморфного соединения I (или любой из его аморфных моно- или мульти-HCl форм). При использовании в данном документе термин "практически свободный от аморфного соединения I" означает, что соединение не содержит значимого количества аморфного соединения I (или любой из его аморфных моно- или мульти-HCl форм). В другом варианте осуществления образец кристаллического соединения I содержит полиморф С, практически свободный от полиморфа А и/или В. При использовании в данном документе термин "практически свободный от полиморфа А и/или В" означает, что образец гидрохлорида кристаллического соединения I не содержит значимого количества полиморфа А и/или В. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере 90% по весу образца представляет собой полиморф С, и только 10% является полиморфом А и/или В и/или аморфным соединением I (или любой из его аморфных моно- или мульти-HCl форм). В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере 95% по весу образца представляет собой полиморф С, и только 5% является полиморфом А и/или В и/или аморфным соединением I (или любой из его аморфных моно- или мульти-HCl форм). В еще других вариантах осуществления по настоящему изобретению по меньшей мере приблизительно 98% по весу образца представляет собой полиморф С, и только 2% по весу является полиморфом А и/или В и/или аморфным соединением I (или любой из его аморфных моно- или мульти-HCl форм). В еще других вариантах осуществления по настоящему изобретению по меньшей мере приблизительно 99% по весу образца представляет собой полиморф С, и только 1% по весу является полиморфом А и/или В и/или аморфным соединением I (или любой из его аморфных моно- или мульти-HCl форм). В еще других вариантах осуществления по настоящему изобретению по меньшей мере приблизительно 99,5% по весу образца представляет собой полиморф С, и только 0,5% по весу является полиморфом А и/или В и/или аморфным соединением I (или любой из его аморфных моно- или мульти-HCl форм). В еще других вариантах осуществления по настоящему изобретению по меньшей мере приблизительно 99,9% по весу образца представляет собой полиморф С, и только 0,1% по весу является полиморфом А и/или В и/или аморфным соединением I (или любой из его аморфных моно- или мульти-HCl форм). Полиморф С может встречаться в качестве любого приемлемого таутомера или смеси приемлемых таутомеров. При использовании в данном документе "таутомер" относится к одному или нескольким структурным изомерам, существующим в равновесии и легко переходящим из одной изомерной формы в другую. Примеры включают кето-енольные таутомеры, такие как ацетон/пропен-2-ол и подобные. Полиморф С может иметь один или несколько таутомеров и таким образом включать различные изомеры, т.е. пиридин-2(1H)-он и соответствующий пиридин-2-ол. Все такие изомерные формы этих соединений намеренно включены в настоящее изобретение.

Получение полиморфов

Общие техники получения полиморфов понятны специалисту в данной области. Традиционно солевую форму получают объединением в растворе свободного основного соединения и кислоты, содержащей желательный анион солевой формы, и затем выделением твердого солевого продукта из реакционного раствора (например, путем кристаллизации, осаждения, испарения и т.д.). Можно применять другие солеобразующие техники.

Когда полиморф получен, его можно перекристаллизовать с применением того же растворителя (или растворителей), которые применяли для получения полиморфа, либо другого растворителя (или растворителей) для получения композиции, которая характеризуется увеличенной степенью кристаллизации. Обычно полиморфы можно перекристаллизовать путем растворения полиморфа в одном или нескольких растворителях, необязательным нагреванием, следующей за ним необязательной стадией охлаждения, а затем выделением кристаллической структуры, например, через стадию фильтрации. После того как полиморф изначально растворен в первом растворителе (или комбинации растворителей), в любой момент в процессе (до или после нагревания, до или после охлаждения и т.д.) получения желаемой

кристаллической структуры можно добавлять дополнительный, другой растворитель. Например, первый растворитель можно применять для растворения полиморфного соединения, а затем можно добавлять второй растворитель (например, антирастворитель), чтобы вызвать осаждение полиморфа из раствора.

Неограничивающие примеры растворителей, которые можно применять для перекристаллизации полиморфов, представляют собой следующие: метанол, этанол, этилацетат, метил трет-бутиловый эфир, воду, изопропиловый спирт, тетрагидрофуран, ацетон, ацетонитрил и 2-метилтетрагидрофуран, а также их комбинации. Неограничивающие примеры комбинаций растворителей, которые являются полезными для перекристаллизации полиморфов, представляют собой (растворитель и антирастворитель, где воду можно добавлять к первому растворителю, чтобы способствовать растворению полиморфа): метанол/воду и этилацетат, изопропиловый спирт/воду и этилацетат, тетрагидрофуран/воду и этилацетат, ацетон и этилацетат, ацетонитрил/воду и этилацетат, этанол/воду и метил трет-бутиловый эфир, изопропиловый спирт/воду и метил трет-бутиловый эфир, этанол/воду и тетрагидрофуран, изопропиловый спирт/воду и ацетон, а также этанол/воду и этилацетат. В конкретных вариантах осуществления комбинациями растворителей могут быть этанол/вода и этилацетат, метанол и этилацетат, а также этанол и этилацетат. В еще одном аспекте, обеспеченном в данном документе, представлен способ получения полиморфа С гидрохлорида N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид, включающий в себя комбинирование N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид с соляной кислотой.

В одном варианте осуществления способ получения полиморфа С включает в себя стадии:

- а) растворения N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид в первом растворителе с получением раствора;
- б) объединения соляной кислоты с раствором;
- с) объединения второго растворителя с раствором;
- д) осаждения или кристаллизации полиморфа С моногидрохлорида N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид из раствора; а также
- е) сбора полиморфа С моногидрохлорида N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид.

В одном варианте осуществления способа первый растворитель включает в себя этанол. В другом варианте осуществления соляная кислота находится в концентрированном водном растворе. В еще одном варианте осуществления второй растворитель включает в себя этилацетат. В других вариантах осуществления один или несколько растворов из стадий а), б) или с) нагревают.

В варианте осуществления к первому растворителю добавляют воду, чтобы способствовать растворению полиморфа.

В конкретном варианте осуществления способа получения полиморфа С суспензию N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид (приблизительно 1 эквивалент) в этаноле (приблизительно 1 объем) нагревают и обрабатывают соляной кислотой (приблизительно 1 эквивалент). Смесь перемешивают при повышенной температуре и затем обрабатывают этилацетатом (приблизительно 2 объема). Полученную смесь перемешивают при повышенной температуре и затем медленно охлаждают до комнатной температуры. Полученный осадок отфильтровывают, отмывают этилацетатом и высушивают с получением полиморфа С.

В еще одном аспекте, обеспеченном в данном документе, представлен способ перекристаллизации полиморфа С, который включает в себя следующие стадии: (а) растворение полиморфа С в первом растворителе для получения первого раствора и (б) добавление второго растворителя, благодаря чему указанный полиморф перекристаллизуется. В одном варианте осуществления способ включает в себя (а) растворение полиморфа С в этаноле, (б) нагревание смеси, (с) добавление этилацетата к смеси с образованием осадка, включающего в себя указанный полиморф, а также фильтрование осадка, благодаря чему указанный полиморф перекристаллизуется. В одном варианте осуществления первый растворитель представляет собой этанол, а второй растворитель представляет собой этилацетат. В другом варианте осуществления первый растворитель представляет собой этанол и воду, а второй растворитель представляет собой этилацетат. В другом варианте осуществления первый растворитель представляет собой метанол, а второй растворитель представляет собой этилацетат. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает в себя нагревание первого раствора перед добавлением второго растворителя.

В еще одном аспекте, обеспеченном в данном документе, представлен полиморф В гидрохлорида N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид. В одном варианте осуществления полиморф В характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой практически в соответствии с фиг. 2. В еще одном варианте осуществления полиморф В характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой практически в соответствии с табл. 2. В еще одном варианте осуществления полиморф В харак-

теризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, характеризующейся температурой начала фазового превращения, выраженной в единицах °C, при температуре 105 +/-5°C. В другом варианте осуществления полиморф В характеризуется DSC термограммой практически в соответствии с фиг. 4. В еще одном варианте осуществления полиморф В характеризуется DSC термограммой практически в соответствии с табл. 4.

Фармацевтические композиции

В еще одном аспекте, обеспеченном в данном документе, представлена фармацевтическая композиция, включающая в себя полиморфы по настоящему изобретению (например, полиморф С) и необязательно фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. Также в данном документе обеспечена фармацевтическая композиция, включающая в себя полиморфы по настоящему изобретению (например, полиморф С) и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. Термин "фармацевтическая композиция" включает препараты, приемлемые для введения млекопитающим, например людям. Когда соединения по настоящему изобретению вводят в качестве лекарственных средств млекопитающим, например людям, их можно давать в чистом виде или в качестве фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,9% (более предпочтительно от 0,5 до 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем. Полиморфы, описанные в данном документе, (например, полиморф С) можно объединять с фармацевтически приемлемым носителем, в соответствии с общепринятыми фармацевтическими техниками смешивания. При использовании в данном документе "фармацевтически приемлемый носитель" может включать в себя любые и все растворители, разбавители или другие жидкие носители, средства, способствующие диспергированию или суспензированию, поверхностно-активные средства, изотонические средства, загустительные или эмульгирующие средства, консерванты, твердые связующие материалы, лубриканты и т.п., подходящие для конкретной желаемой дозы. В Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) раскрываются различные носители, применяемые в составлении фармацевтических композиций, а также известные техники их получения. За исключением тех случаев, когда какая-либо уместная несущая среда является несовместимой с соединениями, например, путем продуцирования какого-либо нежелательного биологического эффекта или иначе реагируя пагубным образом с каким-либо другим компонентом(ами) фармацевтической композиции, ее применение предполагается в пределах объема настоящего изобретения. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают без ограничения: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; наполнители, такие как масло какао и воски для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; сафлоровое масло, кунжутное масло; оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые лубриканты, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, в том числе красители, разделительные средства, покрывающие средства, подсластители, вкусовые и ароматизирующие средства, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композиции согласно решению составителя.

Кроме того, носитель может принимать разнообразные формы в зависимости от вида получения, желаемого для введения, например оральный, назальный, ректальный, вагинальный, парентеральный (включая внутривенные инъекции или вливания). В получении композиций для орального дозирования можно применять любую из обычных фармацевтических сред. Обычная фармацевтическая среда включает, например, воду, гликоли, масла, спирты, вкусовые добавки, консерванты, красители и т.п. в случае пероральных жидких препаратов (таких как, например, суспензии, растворы, эмульсии и эликсиры); аэрозоли; либо носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие средства, лубриканты, связующие вещества, разрыхлители и т.п. в случае пероральных твердых препаратов (таких как, например, порошки, капсулы и таблетки).

Фармацевтические композиции, включающие в себя полиморфы по изобретению (например, полиморф С), можно составлять с любой желаемой концентрацией. В некоторых вариантах осуществления композицию составляют таким образом, что она содержит, по меньшей мере, терапевтически эффективное количество. При использовании в данном документе "терапевтически эффективное количество" означает количество, необходимое для достижения у пациента клинически наблюдаемого улучшения. В некоторых вариантах осуществления композицию составляют таким образом, что она содержит количество, которое не привело бы к одному или нескольким нежелательным побочным эффектам.

Фармацевтические композиции включают приемлемые для орального, сублингвального, назального, ректального, вагинального, местного, буккального и парентерального (включая подкожное, внутримышечное и внутривенное) введения, хотя наиболее подходящий путь будет зависеть от природы и тяжести состояния, подлежащего лечению. Композиции в целях удобства можно представлять в единицах дозирования и получать любым способом, хорошо известным в области техники фармакологии. В кон-

кретных вариантах осуществления фармацевтическую композицию составляют для орального введения в форме пилюли, капсулы, пастилки или таблетки. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в форме суспензии. Соединения, обеспеченные в данном документе, являются приемлемыми в качестве активного средства в фармацевтических композициях, которые являются особенно эффективными в лечении EZH2-опосредованных расстройств, особенно онкологического заболевания. Фармацевтическая композиция в различных вариантах осуществления содержит фармацевтически эффективное количество полиморфа по настоящему изобретению (например, полиморфа С), наряду с другими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, носителями, наполнителями, разбавителями и т.п. Терапевтически или фармацевтически "эффективное количество" - это такое количество полиморфа по настоящему изобретению (например, полиморфа С), которое при введении пациенту улучшает симптом EZH2-опосредованного заболевания или состояния, например, предотвращает различные морфологические и соматические симптомы EZH2-опосредованного онкологического заболевания. Количество может варьировать в зависимости от таких факторов, как размер и вес субъекта, тип заболевания или конкретное соединение по настоящему изобретению. Количество полиморфа по настоящему изобретению (например, полиморфа С), которое составляет "эффективное количество", будет варьировать в зависимости от соединения, стадии заболевания и его серьезности, возраста пациента, которого лечат и т.п. Эффективное количество может быть определено в рабочем порядке специалистом среднего уровня в данной области, с учетом его знаний и этого раскрытия.

Режим введения может влиять на то, что составляет фармацевтически эффективное количество. Полиморф по настоящему изобретению (например, полиморф С) и его композиции можно вводить субъекту как перед, так и после начала заболевания. Дополнительно, несколько отдельных доз, наряду с дозами в ступенчатом порядке, можно вводить ежедневно или последовательно, либо доза может быть непрерывным вливанием или может быть болюсной инъекцией. Дополнительно, дозы можно пропорционально увеличивать или уменьшать, как предписывается потребностями терапевтической или профилактической ситуации. Дополнительно, дозы могут быть вводимыми совместно в комбинации с другими химиотерапевтическими средствами, известными специалисту в данной области.

Способы лечения

Полиморфы по изобретению (например, полиморф С) ингибируют гистон-метилтрансферазную активность EZH2 или их мутанта и, соответственно, в одном аспекте изобретения конкретные полиморфы, раскрытые в данном документе, являются кандидатами для лечения или предотвращения состояний и заболеваний, в которых играет роль EZH2. Настоящее изобретение обеспечивает способы лечения состояний и заболеваний, на течение которых можно повлиять модулированием статуса метилирования гистонов или других белков, где упомянутый статус метилирования, по крайней мере частично, связан с активностью EZH2. Модулирование статуса метилирования гистонов может, в свою очередь, повлиять на уровень экспрессии целевых генов, активированных метилированием, и/или целевых генов, подавленных метилированием. Способ включает введение нуждающемуся в таком лечении субъекту терапевтически эффективного количества полиморфа по настоящему изобретению (например, полиморфа С).

Если не указано иное, каждое описание способа лечения включает в себя применение полиморфов для обеспечения такого лечения или профилактики, как описано в спецификации, так же как и применения полиморфов для получения лекарственного препарата или предотвращения такого патологического состояния. Лечение включает лечение человека или нечеловекоподобных животных, включая грызунов и другие модели болезни.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу модулирования активности EZH2, каталитического элемента комплекса PRC2, который катализирует моно- через триметилирование лизина 27 на гистоне H3 (H3-K27) у нуждающегося в том субъекта. Например, способ включает в себя стадию введения субъекту, имеющему онкологическое заболевание, экспрессирующего мутант EZH2 (например, Y641-мутанта EZH2) терапевтически эффективного количества полиморфа, описанного в данном документе, где полиморф ингибирует гистон-метилтрансферазную активность EZH2 и таким образом лечит онкологическое заболевание.

Например, EZH2-опосредованное онкологическое заболевание выбрано из группы, состоящей из фолликулярной лимфомы и диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) герминативного центра В клеткообразного подтипа (GCB). Например, онкологическое заболевание представляет собой лимфому, лейкемию или меланому. Предпочтительно лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому (NHL), фолликулярную лимфому или диффузную В-крупноклеточную лимфому. Альтернативно лейкемия представляет собой хронический миелолейкоз (CML), острый миелолейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз или лейкемию смешанного происхождения. Например, EZH2-опосредованное предонкологическое состояние представляет собой миелодиспластический синдром (MDS, ранее известный как предлейкоз). Например, EZH2-опосредованное онкологическое заболевание представляет собой гемобластоз.

Полиморф по изобретению (например, полиморф С) ингибирует гистон-метилтрансферазную активность EZH2 или их мутанта и, соответственно, настоящее изобретение также обеспечивает способы лечения состояний и заболеваний, на течение которых можно повлиять путем модулирования статуса метилирования гистонов или других белков, где упомянутый статус метилирования, по крайней мере

частично, связан с активностью EZH2. В одном аспекте изобретения по настоящему изобретению конкретные полиморфы, раскрытые в данном документе, являются кандидатами для лечения или предотвращения конкретных состояний и заболеваний. Модулирование статуса метилирования гистонов может, в свою очередь, повлиять на уровень экспрессии целевых генов, активированных метилированием, и/или целевых генов, подавленных метилированием. Способ включает введение нуждающемуся в том субъекту такого лечения, терапевтически эффективного количества полиморфа по настоящему изобретению.

При использовании в данном документе "субъект" является взаимозаменяемым "нуждающимся субъектом", и то и другое относится к субъекту, имеющему расстройство, в котором играет роль EZH2-опосредованное белковое метилирование, либо к субъекту, имеющему увеличенный риск развития такого нарушения, по сравнению с популяцией в целом. "Субъект" включает млекопитающее. Млекопитающее может быть, например, человеком или подходящим нечеловекоподобным млекопитающим, таким как примат, мышь, крыса, собака, кошка, корова лошадь, коза, верблюд, овца или свинья. Субъект также может быть птицей или домашней птицей. В одном варианте осуществления млекопитающее представляет собой человека. Нуждающийся субъект может быть тем, кому ранее поставлен диагноз онкологическое заболевание или быть идентифицированным как такой, который имеет онкологическое заболевание или предонкологическое состояние. Нуждающийся субъект может быть также тем, у кого имеется (например, кто страдает от) EZH2-опосредованное онкологическое заболевание или EZH2-опосредованное предонкологическое состояние. Как альтернатива, нуждающийся субъект может быть тем, у кого имеется повышенный риск развития такого нарушения, по сравнению с популяцией в целом (т.е. субъект, который предрасположен к развитию такого нарушения, по сравнению с популяцией в целом). Нуждающийся субъект может иметь EZH2-опосредованное предонкологическое состояние. Нуждающийся субъект может иметь трудно поддающийся лечению или устойчивый EZH2-опосредованное онкологическое заболевание (т.е. онкологическое заболевание, который не поддается или еще не поддавался лечению). Субъект может быть устойчивым в начале лечения или может стать устойчивым в течение лечения. В некоторых вариантах осуществления нуждающийся субъект имеет рецидив онкологического заболевания после ремиссии от последнего лечения. В некоторых вариантах осуществления нуждающийся субъект безрезультатно получил все известные эффективные виды терапии для лечения онкологического заболевания. В некоторых вариантах осуществления нуждающийся субъект получил по меньшей мере один вид предшествующей терапии. В предпочтительном варианте осуществления субъект имеет EZH2-опосредованное онкологическое заболевание или EZH2-опосредованное онкологическое состояние.

Например, EZH2-опосредованное онкологическое заболевание представляет собой лимфому, лейкемию, меланому или рабдомиосаркому. Предпочтительно лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому, фолликулярную лимфому или диффузную В-крупноклеточную лимфому. Альтернативно лейкемия представляет собой хронический миелолейкоз (СМЛ). Предонкологическое состояние представляет собой миелодиспластический синдром (MDS, ранее известный как предлейкоз). При использовании в данном документе "проводить лечение", "лечение" или "лечить" описывает ведение и заботу о пациенте с целью борьбы с заболеванием, состоянием или расстройством и включает введение полиморфа по настоящему изобретению (например, полиморфа С) для облегчения симптомов или осложнений заболевания, состояния или расстройства, либо исчезновения заболевания, состояния или расстройства. Термин "проводить лечение" также включает лечение клетки *in vitro* или животной модели.

Полиморф по настоящему изобретению также можно использовать для предотвращения связанного заболевания, состояния или расстройства, либо для идентификации приемлемых кандидатов для этих целей. При использовании в данном документе "предотвращение", "предотвращать" или "защищать от" описывает уменьшение, нейтрализацию или облегчение изначальных симптомов или осложнений такого заболевания, состояния или расстройства.

Точечные мутации гена EZH2 в единичном остатке аминокислоты (например, Y641, A677 и A687) EZH2 названы связанными с лимфомой. Больше примеров мутантов EZH2. способов обнаружения мутации и способов лечения связанных с мутацией расстройств описано, например, в публикации заявки на патент США № 20130040906, полное содержание которой включено в данный документ с помощью ссылки. Специалист в данной области может обратиться к общим текстам ссылок за подробными описаниями известных техник, которые обсуждались в данном документе или аналогичных методиках. Эти тексты включают Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan et al., *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Finl et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990). Разумеется, на эти тексты можно также ссылаться при создании или применении аспекта по настоящему изобретению. Все используемые в данном документе проценты и соотношения, если не указано иное, указаны по весу (т.е. вес на вес или вес./вес.). Другие особенности и преимущества настоящего изобретения становятся очевидными из различных примеров. Предоставленные примеры иллюстрируют различные компоненты и методологию, полезные при применении настоящего изобретения. Примеры не ограничивают формулу изобретения. Основываясь на настоящем раскрытии, специалист в данной облас-

ти может идентифицировать и применить другие компоненты и методологию, полезные при применении настоящего изобретения.

Примеры

Рентгеновская порошковая дифрактометрия.

XRPD для всех образцов проводили на Rigaku MultiFlex (Анод: Cu; напряжение лампы: 40 кВ; ток лампы: 30 мА, при комнатной температуре (приблизительно 25°C) и 30% относительной влажности (RH)).

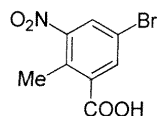
Дифференциальная сканирующая калориметрия.

DSC для всех образцов проводили на Mettler-Toledo DSC 1/700 (Рабочие условия: начальная температура 35°C, конечная температура 325-350°C, скорость нагревания 10-30°C/мин).

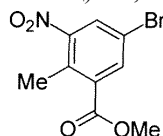
Динамическая сорбция паров.

DVS измеряли на модели VTI системы SGA-100. Способ измерения: относительную влажность (RH) изменяли автоматическим управлением, шагами по 5%: от 5,0 до 95,0%, затем обратно до 5,0%, применяя гравиметрическую систему сорбции паров, и измеряли изменение веса образца в процентах (вес.%) на каждой стадии.

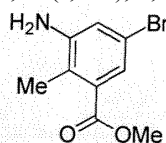
Синтез соединения 1



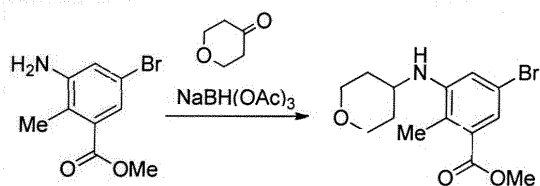
5-Бром-2-метил-3-нитробензойная кислота: к перемешанному раствору 2-метил-3-нитробензойной кислоты (100 г, 552 ммоль) в конц. H₂SO₄ (400 мл) добавляли при комнатной температуре по частям 1,3-дибром-5,5-диметил-2,4-имидазолидиндион (88 г, 308 ммоль) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, выпадающее в осадок твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением желаемого соединения в виде твердого вещества (140 г, 98%). Выделенное соединение переносили непосредственно на следующую стадию. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 8,31 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 2,43 (s, 3H).



Метил 5-бром-2-метил-3-нитробензоат: к перемешанному раствору 5-бром-2-метил-3-нитробензойной кислоты (285 г, 1105 ммоль) в DMF (2,8 л) при комнатной температуре добавляли карбонат натрия (468 г, 4415 ммоль), затем добавляли йодистый метил (626,6 г, 4415 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 8 ч. После завершения (отслеженного с помощью TLC) реакционную смесь фильтровали (чтобы удалить карбонат натрия) и промывали этилацетатом (1 л X 3). Объединенные фильтраты промывали водой (3 л X 5), водную фазу экстрагировали этилацетатом (1 л X 3). Объединенные органические слои высушивали безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением титульного соединения в виде твердого вещества (290 г, выход 97%). Выделенное соединение переносили непосредственно на следующую стадию. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,17 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

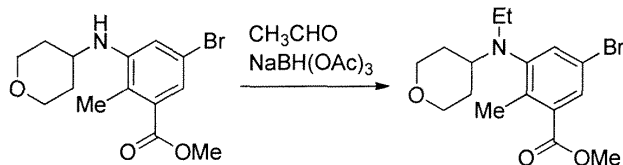


Метил 3-амино-5-бром-2-метилбензоат: к перемешанному раствору метил 5-бром-2-метил-3-нитробензоата (290 г, 1058 ммоль) в этаноле (1,5 л) добавляли водный хлорид аммония (283 г, 5290 ммоль растворенного в 1,5 л воды). Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C и по частям добавляли порошок железа (472 г, 8451 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч. После завершения, зафиксированного с помощью TLC, реакционную смесь фильтровали горячим фильтрованием через Celite® и целитный слой промывали метанолом (5 л), с последующим промыванием 30% MeOH в DCM (5 л). Объединенный фильтрат концентрировали in vacuo, полученный остаток разбавляли водным раствором бикарбоната натрия (2 л) и экстрагировали этилацетатом (5 л X 3). Объединенные органические слои высушивали безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением титульного соединения в виде твердого вещества (220 г, 85%). Соединение переносили непосредственно на следующую стадию. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,37 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (bs, 2H), 2,31 (s, 3H).

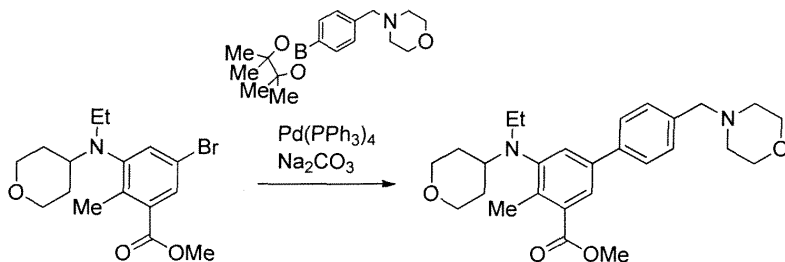


Метил 5-бром-2-метил-3-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)бензоат: реактор загружали метил 3-амино-5-бром-2-метилбензоатом (455,8 г, 1,87 моль), 1,2-дихлорэтаном (4,56 л) и уксусной кислотой (535 мл, 9,34 моль). К смеси добавляли дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-он (280 г, 2,80 моль) и триацетоксиборгидрид натрия (594 г, 2,80 моль), поддерживая внутреннюю температуру ниже 40°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2,5 ч, а затем реактор гасили раствором гидроксида натрия (448 г, 11,20 моль) в воде (5,61 л). После перемешивания в течение 20 мин при температуре внешней среды органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (3,65 л). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (1,5 л) и концентрировали под вакуумом.

Остаток обрабатывали этилацетатом (1,8 л) и нагревали до 65-70°C. Смесь перемешивали при 65-70°C в течение 15 мин с получением прозрачного раствора, а затем обрабатывали п-гептаном (7,3 л), поддерживая температуру между 60-70°C. Когда гептан был полностью добавлен к раствору, смесь выдерживали при 65-70°C в течение 15 мин и затем обеспечивали охлаждение до 18-22°C в течение 3 ч. Полученную суспензию перемешивали при 18-22°C в течение 4 ч, охлаждали до 0-5°C в течение 1 ч и держали при 0-5°C в течение 2 ч. Осадок отфильтровывали, дважды промывали п-гептаном (1,4 л) и высушивали под вакуумом с получением титульного соединения (540 г, 88%).

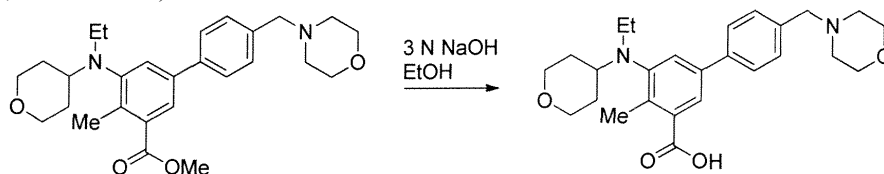


Метил 5-бром-3-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-2-метилбензоат: к перемешанному раствору метил 5-бром-2-метил-3-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)бензоата (14 г, 42,7 ммоль) в дихлорэтане (150 мл) добавляли ацетальдегид (3,75 г, 85,2 ммоль) и уксусную кислоту (15,3 г, 256 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (27 г, 128 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции, зафиксированной с помощью TLC, к реакционной смеси добавляли водный раствор бикарбоната натрия до достижения pH 7-8, отделяли органическую фазу и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш), элюируя этилацетатом: гексаном с получением желаемого соединения в виде вязкой жидкости (14 г, 93%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 7,62 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,80 (bs, 5H), 3,31 (t, 2H), 2,97-3,05 (m, 2H), 2,87-2,96 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,52-1,61 (m, 2H), 1,37-1,50 (m, 2H), 0,87 (t, 3H, J=6,8 Гц).



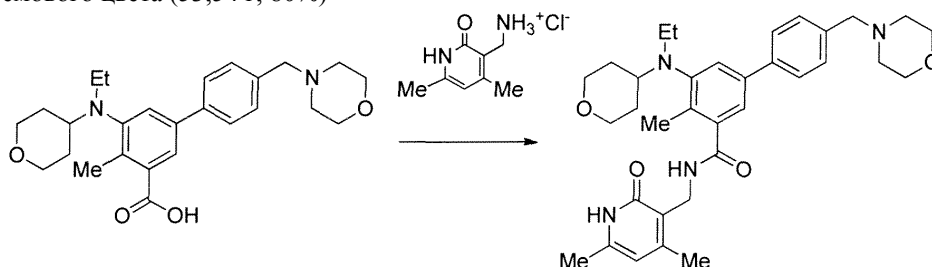
Метил 5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксилат: смесь метил 5-бром-3-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-2-метилбензоата (580 г, 1,63 моль), 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)морфолина (592 г, 1,95 моль), 1,4-диоксана (3,86 л), карбоната натрия (618 г, 5,83 моль) и воды (771 мл) дегазировали путем барботирования азота сквозь смесь при 20°C в течение 20 мин и обрабатывали тетраakis(трифенилфосфин)палладием(0) (14,11 г, 12,21 ммоль). Полученную смесь дегазировали в течение дополнительных 20 мин и затем нагревали до 87-89°C в течение 17 ч. После охлаждения до 20°C смесь разбавляли этилацетатом (5,80 л) и раствором (R)-2-амино-3-меркаптопропионовой кислоты (232 г) в воде (2,320 л). После перемешивания в течение 1 ч при 20°C органический слой отделяли и снова промывали раствором (R)-2-амино-3-меркаптопропионовой кислоты (232 г) в воде (2,320 л). Водные слои объединяли и экстрагировали этилацетатом (5,80 л). Органические слои объединяли, промывали раствором гидроксида натрия (93 г) в воде (2,32 л) и концентрировали под вакуумом при 35°C с образованием титульного соединения в виде оранжевого

масла (1,21 кг, выход 164%)



5-(Этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота: метил 5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксилат (69,0 г, 152,5 ммоль) (основываясь на теоретическом выходе из прошлой стадии) суспендировали в этаноле (380 мл) и обрабатывали раствором гидроксида натрия (24,84 г, 621,0 ммоль) в воде (207 мл). Смесь перемешивали при 40°C в течение 18 ч. После охлаждения до 0-5°C смесь нейтрализовывали 1N соляной кислотой (580 мл) до pH 6,5, поддерживая температуру ниже 25°C. Затем смесь дважды экстрагировали смесью дихлорметана (690 мл) и метанола (69,0 мл). Органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества (127 г).

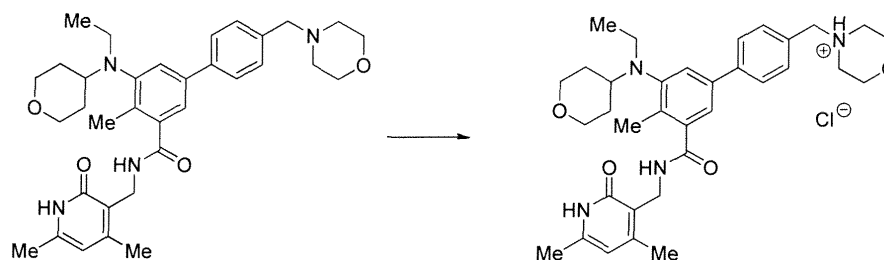
Неочищенный продукт растворяли в 2-метилтетрагидрофуране (656 мл) при 70°C и затем обрабатывали IPA (828 мл). Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры в течение 3-4 ч и затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали, дважды промывали IPA (207 мл) и высушивали под вакуумом с получением титульного соединения в виде твердого вещества кремового цвета (53,54 г, 80%)



N-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид (соединение I): смесь 5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (540 г, 1,23 моль) и гидрохлорида 3-(аминометил)-4,6-диметилдигидропиридин-2(1Н)-она (279 г, 1,48 моль) суспендировали в DMSO (2,70 л) и обрабатывали триэтиламино (223 мл, 1,60 моль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин и обрабатывали EDCI-HCl (354 г, 1,85 моль) и гидратом НОВТ (283 г, 1,85 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После добавления триэтиламина (292 мл, 2,09 моль) смесь охлаждали до 15°C, разбавляли водой (10,1 л), поддерживая температуру ниже 30°C и перемешивали при 19-25°C в течение 4 ч. Полученный осадок отфильтровывали, дважды промывали водой (2,70 л) и высушивали под вакуумом с получением неочищенного продукта (695 г, анализ вес-вес = 78%). Для дополнительного очищения проводили перекристаллизацию. Неочищенный продукт (20,00 г, 34,92 ммоль) суспендировали в смеси этанола (190 мл) и воды (10,00 мл) и нагревали до 75°C до получения прозрачного раствора. Обеспечивали охлаждение раствора до комнатной температуры в течение ночи. Осадок отфильтровывали, дважды промывали смесью этанола (30,0 мл) и воды (30,0 мл) и высушивали под вакуумом при 35°C с образованием титульного соединения в виде твердого вещества кремового цвета (14,0 г, 70%, восстановленных из неочищенных, и выход 90%, основываясь на анализе вес-вес).

Получение полиморфа С.

Хлорид 4-((3'-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)карбамоил)-5'-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)морфолин-4-иума

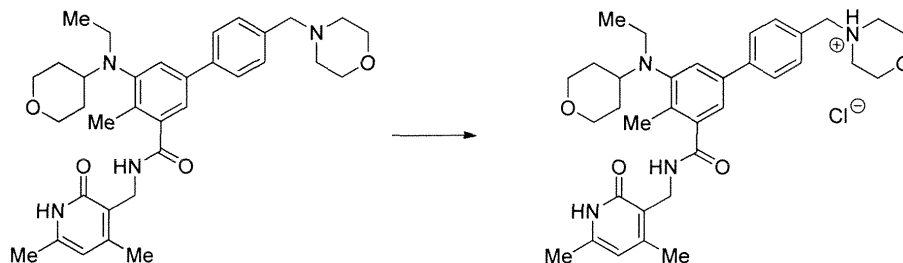


Суспензию N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид (10,0 г, 17,46 ммоль) в этаноле (70,0 мл) нагревали до 70°C (ванна) и обрабатывали конц. HCl (1,455 мл, 17,46 ммоль). Смесь перемешивали

вали при 70°C в течение 20 мин и затем обрабатывали этилацетатом (140,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 30 мин и медленно охлаждали до комнатной температуры в течение 20 ч. Полученный осадок отфильтровывали, промывали этилацетатом (20 мл) и высушивали путем продувки N₂ в течение 20 ч с получением полиморфа С (6,17 г, 63%).

Получение полиморфа А.

Хлорид 4-((3'-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)карбамоил)-5'-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)морфолин-4-иума (полиморф А)

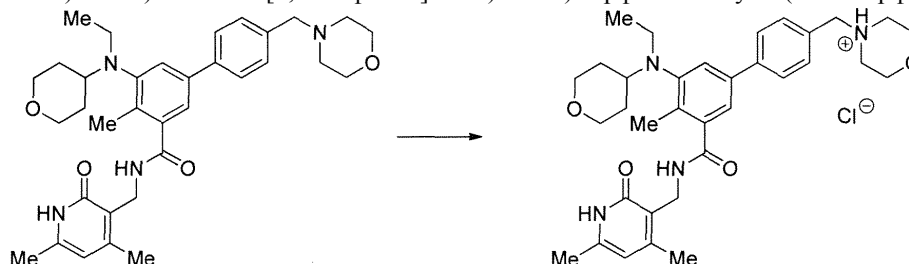


Суспензию N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида (100 мг, 0,18 ммоль) в смеси этанола (0,2 мл) и воды (0,1 мл) нагревали до 80°C (ванна) и обрабатывали конц. HCl (0,29 мл, 3,49 ммоль). Полученный прозрачный раствор обрабатывали этанолом (1 мл) при 80°C (ванна) и перемешивали при 40°C (ванна) в течение 30 мин и при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученный осадок отфильтровывали, промывали этанолом (1 мл) и высушивали продувкой N₂ с получением неочищенного титульного соединения (60 мг).

Неочищенную соль HCl обрабатывали этилацетатом (1 мл), нагревали до 80°C (ванна) и обрабатывали метанолом (0,15 мл) с образованием прозрачного раствора. Смесь перемешивали при температуре внешней среды в течение 16 ч. Осадок отфильтровывали, промывали этилацетатом и высушивали продувкой N₂ с получением титульного соединения полиморфа А (54 мг, 51%).

Получение полиморфа В.

Хлорид 4-((3'-(((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)карбамоил)-5'-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)морфолин-4-иума (полиморф В)



N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида (2,0 г, 3,49 ммоль) суспендировали в смеси метанола (2,65 мл) и этилацетата (2,65 мл), а затем нагревали до 60°C (ванна). Смесь обрабатывали конц. HCl (0,29 мл, 3,49 ммоль). Полученный прозрачный темный раствор обрабатывали этилацетатом (10 мл), перемешивали при 60°C (ванна) в течение 10 мин и медленно охлаждали до комнатной температуры в течение 20 ч. Полученный осадок отфильтровывали, дважды промывали этилацетатом (5 мл) и высушивали продувкой N₂ в течение 4 ч с получением неочищенного титульного соединения (2,05 г, 96%).

Полиморф В получали с помощью двух способов:

а) 200 мг неочищенной соли HCl обрабатывали ацетонитрилом (3 мл), нагревали до 70°C (ванна) и обрабатывали водой (0,3 мл) с образованием прозрачного раствора. Смесь перемешивали при 70°C (ванна) в течение 10 мин и медленно охлаждали до комнатной температуры в течение 20 ч. Осадок отфильтровывали, промывали ацетонитрилом и высушивали под вакуумом в течение 4 ч с получением титульного соединения полиморфа В (160 мг, 80%).

б) 200 мг неочищенной соли HCl обрабатывали ацетоном (3 мл), нагревали до 70°C (ванна) и обрабатывали водой (0,45 мл) с получением прозрачного раствора. Смесь перемешивали при 70°C (ванна) в течение 10 мин и медленно охлаждали до комнатной температуры в течение 20 ч. Осадок отфильтровывали, промывали ацетонитрилом и высушивали под вакуумом в течение 4 ч с получением титульного соединения полиморфа В (152 мг, 76%).

Таблица 1

Полиморф А
2-тета
11,22
12,0
13,116
13,418
13,899
17,026
18,032
18,32
19,399
20,199
21,84
22,499
23,238
24,363
24,7
24,958
30,557
30,879

Таблица 2

Полиморф В
2-тета
8,438
10,18
10,74
13,318
13,541
13,762
16,443
17,219
17,78
18,419
20,182
20,421
20,839
21,958
23,725
24,159
25,498
26,863

Таблица 3

Полиморф С
2-тета
10,083
10,940
16,583
17,124
17,534
18,340
18,662
20,500
21,143
21,917
22,219
23,460
26,222
26,596
27,722
30,299

Таблица 4

Полиморф	Полиморф А	Полиморф В	Полиморф С
Температура начала фазового превращения (°C)	190±5°C	105±5°C	228±5°C (основная эндотерма)

Характеристики полиморфных форм

Были получены и охарактеризованы три твердых кристаллических формы гидрохлорида соединения I. Эти формы идентифицированы в данном документе как полиморф А, полиморф В и полиморф С. Из них полиморф С имел наиболее предпочтительные физико-химические свойства в отношении стабильности (сравн. фиг. 4) и гигроскопичности (сравн. фиг. 5 и 6). Образование полиморфа С, как описано в данном документе, также имеет преимущество в том, что оно приводит к форме соединения I HCl, которая является практически свободной от аморфного соединения I (или их аморфных моно- или мульти-HCl форм).

Как показано на фиг. 7, данные DSC полиморфа А характеризуются некоторым уровнем некристалличности с эндотермой при 190,5°C. Были также получены данные динамической сорбции паров (DVS) для полиморфа А и было обнаружено, что они демонстрируют некоторую гигроскопичность: наблюдалось увеличение веса на 4-6% при 75% относительной влажности (RH) при 25°C (фиг. 6).

Неожиданно было обнаружено, что полиморф С является высококристаллическим и стабильным (с самой высокой эндотермой из трех обсужденных в данном документе полиморфных форм; см. фиг. 4), а также негигроскопичным (фиг. 5).

Полное раскрытие каждого патентного документа и научной статьи, связанных с данным документом, включено посредством ссылки для любых целей.

Изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отклонения от духа или основных характеристик. Поэтому вышеизложенные варианты осуществления нужно рассматривать скорее как иллюстративные, а не ограничивающие настоящее изобретение, описанное в данном документе. Таким образом, объем изобретения задан скорее приложенной формулой изобретения, а не вышеизложенным описанием, и все изменения, которые подпадают под значение и диапазон соответствия формулы изобретения, предназначены для включения в него.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полиморф С моногидрохлорида N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида, где полиморф С имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, имеющую 2 или более пиков, выраженных в градусах 2-тета(+/-0,2), выбранных из группы, состоящей из 10,08, 10,94, 16,58, 17,12, 17,53, 18,34, 18,66, 20,50, 21,14, 21,92, 22,22, 23,46, 25,49, 26,22, 26,60, 27,72 и 30,30.

2. Полиморф по п.1, где полиморф характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей 2 или более характерных пика, выраженных в градусах 2-тета(+/-0,2), при 17,53, 18,66, 21,14, 22,22, 23,46, 27,72 и 30,30.

3. Полиморф по п.1, где полиморф характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей 3 или более характерных пика, выраженных в градусах 2-тета(+/-0,2), при 17,53, 18,66, 21,14,

22,22, 23,46, 27,72 и 30,30.

4. Полиморф по п.1, где полиморф характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей 4 или более характерных пика, выраженных в градусах 2-тета($\pm 0,2$), при 17,53, 18,66, 21,14, 22,22, 23,46, 27,72 и 30,30.

5. Полиморф по п.1, где полиморф характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей характерные пики, выраженные в градусах 2-тета($\pm 0,2$), при 17,53, 21,14, 23,46 и 27,72.

6. Полиморф по п.1, где полиморф характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей по меньшей мере 8 характерных пиков, выраженных в градусах 2-тета($\pm 0,2$), выбранных из группы, состоящей из 10,08, 10,94, 16,58, 17,12, 17,53, 18,34, 18,66, 20,50, 21,14, 21,92, 22,22, 23,46, 26,22, 26,60, 27,72 и 30,30.

7. Полиморф по п.1, где полиморф характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей по меньшей мере 9 характерных пиков, выраженных в градусах 2-тета($\pm 0,2$), выбранных из группы, состоящей из 10,08, 10,94, 16,58, 17,12, 17,53, 18,34, 18,66, 20,50, 21,14, 21,92, 22,22, 23,46, 26,22, 26,60, 27,72 и 30,30.

8. Полиморф по п.1, где полиморф характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей по меньшей мере 10 характерных пиков, выраженных в градусах 2-тета($\pm 0,2$), выбранных из группы, состоящей из 10,08, 10,94, 16,58, 17,12, 17,53, 18,34, 18,66, 20,50, 21,14, 21,92, 22,22, 23,46, 26,22, 26,60, 27,72 и 30,30.

9. Полиморф по любому из предыдущих пунктов, где полиморф характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей пики со значениями 2-тета, практически соответствующие фиг. 3.

10. Полиморф по любому из предыдущих пунктов, где полиморф характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей пики со значениями 2-тета, практически соответствующие табл. 3.

11. Полиморф по любому из предыдущих пунктов, где полиморф характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, демонстрирующей основную эндотерму, выраженную в единицах $^{\circ}\text{C}$, при температуре $228 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

12. Полиморф по любому из предыдущих пунктов, где полиморф характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, практически соответствующей наиболее низкому участку, показанному на фиг. 4.

13. Полиморф по любому из предыдущих пунктов, где указанный полиморф практически не содержит примесей.

14. Полиморф по любому из предыдущих пунктов, где указанный полиморф представляет собой кристаллическое твердое вещество, которое практически не содержит аморфный моногидрохлорид N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида.

15. Способ получения полиморфа С моногидрохлорида N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида по п.1, включающий стадию объединения N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида с соляной кислотой.

16. Способ по п.15, включающий стадии:

а) растворения N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида в первом растворителе с получением раствора;

б) объединения соляной кислоты с раствором со стадии а);

с) объединения второго растворителя с раствором со стадии б);

д) осаждения или кристаллизации полиморфа С моногидрохлорида N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида из раствора; а также

е) сбора полиморфа С моногидрохлорида N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида.

17. Способ по п.16, где первый растворитель содержит этанол.

18. Способ по п.16, где соляную кислоту применяют в форме концентрированного водного раствора.

19. Способ по п.16, где второй растворитель содержит этилацетат.

20. Способ по п.16, где один или несколько растворов из стадий а), б) или с) нагревают.

21. Полиморф А моногидрохлорида N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида, где полиморф А имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму с 2 или более пиками, выраженными в градусах 2-тета($\pm 0,2$), выбранными из группы, состоящей из 11,22, 12,0, 13,11, 13,41, 13,89, 17,026, 18,03, 19,39, 20,19, 21,84, 22,49, 23,23, 24,36, 24,7, 24,95, 30,55 и 30,87.

22. Полиморф по п.21, где полиморф имеет термограмму дифференциальной сканирующей кало-

риметрии, демонстрирующую первичную эндотерму, выраженную в единицах °C при температуре 190 +/-5°C.

23. Полиморф по п.21, где полиморф имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, имеющую 2 или более характерных пика, выраженных в градусах 2-тета(+/-0,2), выбранных из группы, состоящей из 11,22, 12,0, 13,11, 18,03, 19,39, 22,49, 24,36, 24,7, 24,95, 30,55 и 30,87.

24. Полиморф по п.21, где полиморф имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, имеющую 3 или более характерных пика, выраженных в градусах 2-тета(+/-0,2), выбранных из группы, состоящей из 11,22, 12,0, 13,11, 18,03, 19,39, 22,49, 24,36, 24,7, 24,95, 30,55 и 30,87.

25. Полиморф В моногидрохлорида N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида, где полиморф В имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму с 2 или более пиками, выраженными в градусах 2-тета(+/-0,2), выбранными из группы, состоящей из 8,43, 10,18, 10,74, 13,31, 13,54, 13,76, 16,44, 17,21, 17,78, 18,41, 20,18, 20,42, 20,83, 21,95, 23,72, 24,15, 25,49 и 26,86.

26. Полиморф по п.25, где полиморф имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, демонстрирующую первичную эндотерму, выраженную в единицах °C при температуре 105 +/-5°C.

27. Полиморф по п.25, где полиморф имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, имеющую 2 или более характерных пика, выраженных в градусах 2-тета(+/-0,2), выбранных из группы, состоящей из 8,43, 13,31, 17,78, 23,72, 24,15, 25,49 и 26,86.

28. Полиморф по п.25, где полиморф имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, имеющую 3 или более характерных пика, выраженных в градусах 2-тета(+/-0,2), выбранных из группы, состоящей из 8,43, 13,31, 17,78, 23,72, 24,15, 25,49 и 26,86.

29. Фармацевтическая композиция для ингибирования гистон-метилтрансферазной активности EZH2, включающая терапевтически эффективное количество полиморфа по любому из пп.1-14 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

30. Способ ингибирования гистон-метилтрансферазной активности EZH2 у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества полиморфа по любому из пп.1-14.

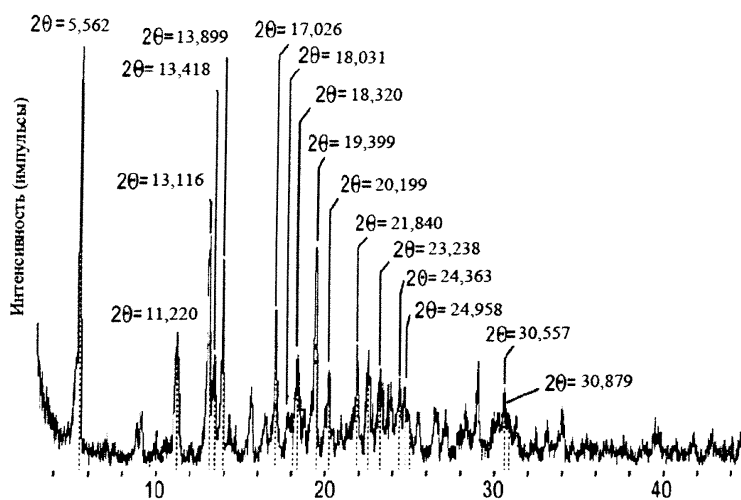
31. Способ ингибирования гистон-метилтрансферазной активности EZH2 *in vitro*, включающий введение полиморфа по любому из пп.1-14.

32. Фармацевтическая композиция для лечения рака, включающая терапевтически эффективное количество полиморфа по любому из пп.1-14 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

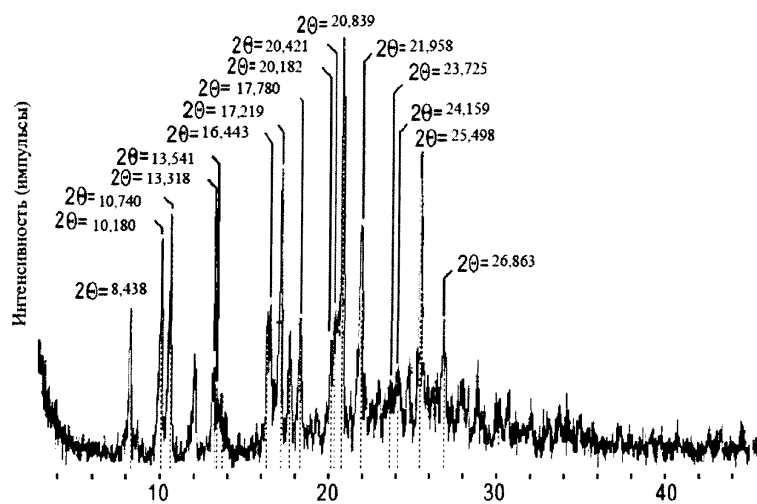
33. Фармацевтическая композиция для лечения рака по п.32, где рак представляет собой лимфому, лейкомию или меланому.

34. Фармацевтическая композиция для лечения рака по п.32, где раком является В-клеточная лимфома, неходжкинская лимфома или рак молочной железы.

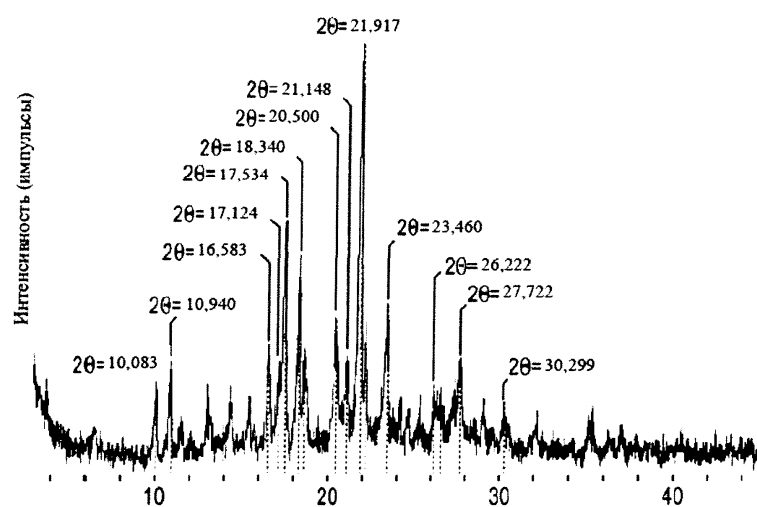
35. Фармацевтическая композиция для лечения рака по п.32, где рак представляет собой фолликулярную лимфому или диффузную В-крупноклеточную лимфому, хронический миелолейкоз, острый миелолейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз или лейкомию смешанного происхождения.



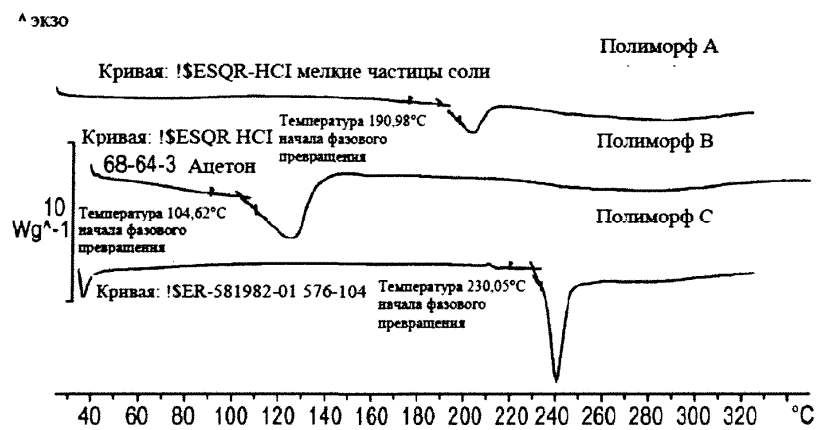
Фиг. 1



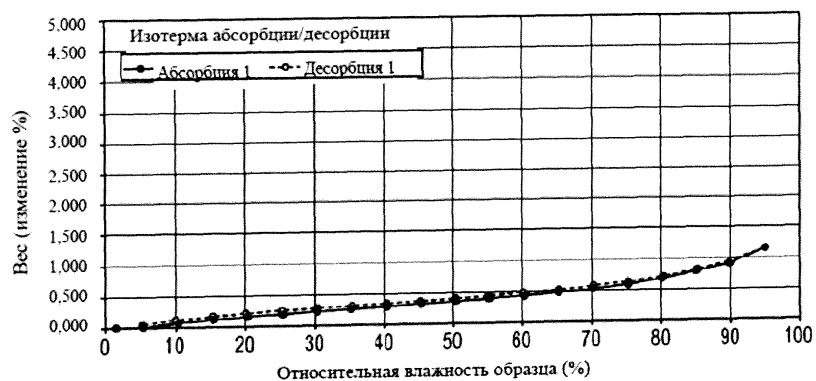
Фиг. 2



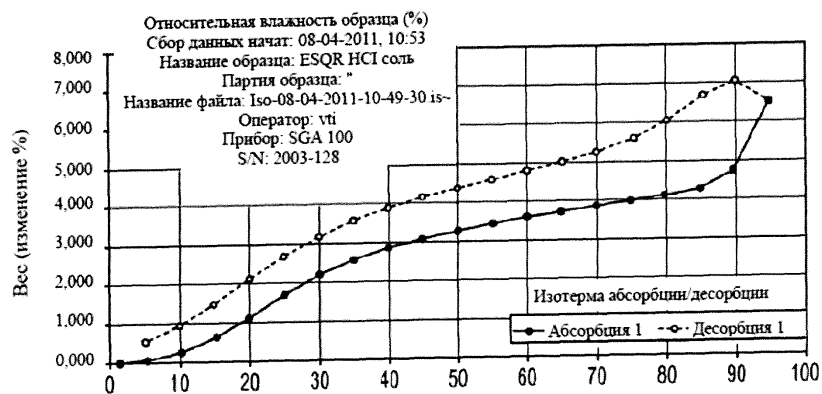
Фиг. 3



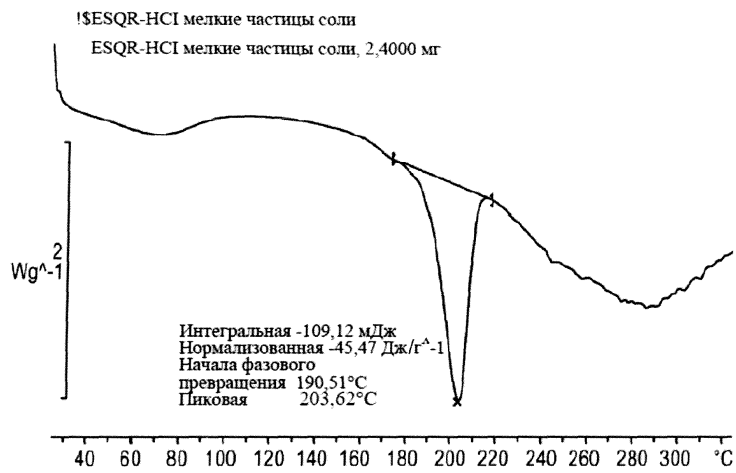
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2